

## Sažetak javnog izvješća o ocjeni dokumentacije o lijeku

**Trandolapril PhS 0,5 mg tvrde kapsule**

**Trandolapril PhS 2 mg tvrde kapsule**

**Trandolapril PhS 4 mg tvrde kapsule**

**(trandolapril)**

Ovaj dokument objašnjava kako je lijek Trandolapril PhS ocijenjen, kao i koji su uvjeti za njegovu primjenu. Nije mu svrha dati detaljne upute o primjeni lijeka Trandolapril PhS.

Detaljne upute o primjeni lijeka Trandolapril PhS, bolesnici mogu pročitati u uputi o lijeku ili se obratiti svom liječniku ili ljekarniku.

### **Što je Trandolapril PhS i za što se koristi?**

Trandolapril PhS je generički lijek. To znači da je lijek Trandolapril PhS esencijalno sličan referentnom lijeku *Gopten 0,5 mg kapsule* koji je već odobren u Republici Hrvatskoj. Referentni lijek je onaj za kojeg je u odgovarajućim kliničkim ispitivanjima dokazano da je djelotvoran i siguran, te je već najmanje deset godina u primjeni na tržištu Europske unije. Generički lijek je lijek koji sadrži iste djelatne tvari u istoj količini kao referentni lijek te dolazi u istom obliku kao referentni lijek. Iako generički lijek ima različit naziv u odnosu na referentni lijek, sigurnost i djelotvornost generičkog i referentnog lijeka moraju biti jednake.

Trandolapril PhS sadrži djelatnu tvar trandolapril koja pripada skupini lijekova koji se nazivaju inhibitori enzima konvertaze angiotenzina (takozvani ACE inhibitori).

Trandolapril PhS tvrde kapsule upotrebljavaju se u odraslih bolesnika za liječenje blage do umjerene hipertenzije (povišenog krvnog tlaka). Kapsule se mogu propisati i za zaštitu srca poslije srčanog udara.

### **Kako djeluje Trandolapril PhS?**

Trandolapril PhS (ACE inhibitor) djeluju tako da širi krvne žile, čime srcu olakšava pumpanje krvi po tijelu i na taj način pomaže u snižavanju krvnog tlaka.

### **Kako se primjenjuje Trandolapril PhS?**

Liječnik će odrediti dozu za svakog bolesnika.

Uobičajena početna doza za liječenje hipertenzije (visokog krvnog tlaka) je jedna kapsula od 0,5 mg jedanput na dan. Liječnik može povećati tu dozu na jednu kapsulu od 1 mg ili 2 mg jedanput na dan. Najveća dopuštena dnevna doza Trandolapril PhS tvrdih kapsula je 4 mg.

Liječenje stanje poslije srčanog udara obično započinje ubrzo nakon srčanog udara, najčešće malom dozom od 0,5 mg na dan. Liječnik može postupno povećavati dozu do najviše 4 mg na dan.

Ovaj lijek izdaje se na recept, u ljekarni.

### **Kako je dokazana sigurnost i djelotvornost lijeka Trandolapril PhS?**

Budući da je Trandolapril PhS generički lijek, u svrhu dokaza njegove djelotvornosti i sigurnosti primjene provedena su dva ispitivanja bioekvivalencije, između ispitivanog lijeka u jačini od 0,5 mg i 2 mg te referentnog lijeka *Gopten* u istim jačinama.

### **Koje su moguće nuspojave lijeka Trandolapril PhS?**

Budući da je Trandolapril PhS generički lijek, njegove koristi i moguće nuspojave smatraju se jednakima referentnom lijeku.

Kao i svi drugi lijekovi, Trandolapril PhS može izazvati nuspojave, iako se one neće javiti kod svakoga.

Cjeloviti popis nuspojava naveden je u uputi o lijeku.

### **Na koji način je lijek Trandolapril PhS odobren?**

HALMED je ocjenom dokumentacije o lijeku utvrdio da je lijek Trandolapril PhS odgovarajuće farmaceutske kakvoće i istovjetan referentnom lijeku *Gopten 0,5 mg kapsule*. Stoga je HALMED zaključio da je, kao i kod referentnog lijeka, korist primjene lijeka Trandolapril PhS veća od rizika te je sukladno zahtjevima Europske unije i hrvatskom Zakonu o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.) odobrio stavljanje predmetnog lijeka u promet.

### **Koje su mjere poduzete kako bi se osigurala sigurna i učinkovita primjena lijeka Trandolapril PhS?**

Kako bi se osiguralo da se Trandolapril PhS koristi što sigurnije razvijen je Plan upravljanja rizicima. Na temelju tog plana, važne sigurnosne informacije uvrštene su u sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku za lijek Trandolapril PhS, poput odgovarajućih mjera opreza koje trebaju slijediti zdravstveni djelatnici i bolesnici.

Sve sigurnosne informacije kontinuirano se prate. Nadalje, sve nuspojave koje HALMED-u prijavljuju bolesnici i zdravstveni djelatnici kontinuirano će se pratiti i pregledavati.

### **Ostale informacije o lijeku Trandolapril PhS**

Rješenje o odobrenju za stavljanje lijekova Trandolapril PhS 0,5 mg tvrde kapsule, Trandolapril PhS 2 mg tvrde kapsule i Trandolapril PhS 4 mg tvrde kapsule u promet u Republici Hrvatskoj dano je 10. lipnja 2021. godine.

Cjelovito javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku nalazi se u nastavku ovog Sažetka.

Za više informacija o liječenju lijekom Trandolapril PhS, pročitajte uputu o lijeku (na internetskim stranicama HALMED-a u dijelu Lijekovi/ Baza lijekova) ili kontaktirajte svog liječnika ili ljekarnika.

Ovaj sažetak je zadnji put revidiran u lipnju 2021.

# **Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku**

## **Znanstvena rasprava**

**Trandolapril PhS 0,5 mg tvrde kapsule**

**Trandolapril PhS 2 mg tvrde kapsule**

**Trandolapril PhS 4 mg tvrde kapsule**

**(trandolapril)**

**Datum: Lipanj 2021.**

## I. UVOD

Na temelju ocjene kakvoće, sigurnosti primjene i djelotvornosti lijeka, Agencija za lijekove i medicinske proizvode Republike Hrvatske (HALMED) izdala je Rješenje o odobrenju za stavljanje u promet lijekova Trandolapril PhS 0,5 mg tvrde kapsule, Trandolapril PhS 2 mg tvrde kapsule i Trandolapril PhS 4 mg tvrde kapsule, nositelja odobrenja PharmaS d.o.o., RH, dana 10. lipnja 2021. godine.

Lijek Trandolapril PhS je indiciran za liječenje blage ili umjerene hipertenzije te za liječenje disfunkcije lijeve klijetke poslije infarkta miokarda

Pokazalo se da trandolapril povećava stopu preživljavanja nakon infarkta miokarda u bolesnika s disfunkcijom lijeve klijetke (istisna frakcija  $\leq 35\%$ ) s ili bez simptoma srčanog zatajenja i/ili rezidualnom ishemijom.

Dugotrajna primjena lijeka trandolaprila značajno smanjuje smrtnost uzrokovanu kardiovaskularnim poremećajima. Također značajno smanjuje rizik iznenadne smrti i pojavnost teškog i na terapiju otpornog srčanog zatajenja.

Sveobuhvatan opis indikacija i doziranja dan je u sažetku opisa svojstava lijeka.

Odobrenje za stavljanje u promet lijekova Trandolapril PhS 0,5 mg tvrde kapsule, Trandolapril PhS 2 mg tvrde kapsule i Trandolapril PhS 4 mg tvrde kapsule u promet dano je na temelju članka 29. Zakona o lijekovima (NN 76/13., 90/14. i 100/18.).

Zahtjev za davanje odobrenja za stavljanje lijeka u promet temeljen je na dokazu da je predmetni lijek generički lijek referentnog lijeka *Gopten kapsule*, nositelja odobrenja *Mylan Hrvatska d.o.o.*, koji je odobren prvi put u Europskoj uniji 1993. godine.

## II. PODACI O KAKVOĆI LIJEKA

### II.1 Uvod

Jedna Trandolapril PhS 0,5 mg tvrda kapsula sadrži 0,50 mg trandolaprila.

Jedna Trandolapril PhS 2 mg tvrda kapsula sadrži 2,00 mg trandolaprila.

Jedna Trandolapril PhS 4 mg tvrda kapsula sadrži 4,00 mg trandolaprila.

Trandolapril PhS tvrde kapsule dostupne su u PVC/PE/PVdC//Al blisterima, u kutiji.

Kutija sadrži 28 (Trandolapril PhS 2 mg i Trandolapril PhS 4mg), odnosno 56 (Trandolapril PhS 0,5 mg, Trandolapril PhS 2 mg i Trandolapril PhS 4mg) tvrdih kapsula.

Pomoćne tvari u kapsuli svih jačina su mikrokristalična celuloza, kukuruzni škrob, dimetikon, laktoza hidrat, koloidni silicijev dioksid, magnezijev stearat.

Pomoćne tvari u ovojnici kapsule se razlikuju između različitih jačina.

Ovojnica Trandolapril PhS 0,5 mg tvrde kapsule sadrži želatinu, titanijev dioksid (E171), eritrozín (E127), boju Sunset Yellow (E110) i kinolin žutu boju (E104).

Ovojnica Trandolapril PhS 2 mg tvrde kapsule sadrži želatinu, titanijev dioksid (E171), eritrozín (E127) i boju Sunset Yellow (E110).

Ovojnica Trandolapril PhS 4 mg tvrde kapsule sadrži želatinu, željezov oksid, žuti (E172), željezov oksid, crveni (E172), eritrozín (E127) i titanijev dioksid (E171).

## **II.2 Djelatna tvar**

Djelatna tvar trandolapril opisana je u Europskoj farmakopeji.

Trandolapril je bijeli do gotovo bijeli prašak gotovo netopljiv u vodi, lako topljiv u metilenkloridu i umjereno topljiv u bezvodnom etanolu.

Za djelatnu tvar korištena je ASMF (eng. *Active substance master file*) procedura te je HALMED-u dostavljen ASMF proizvođača djelatne tvari. Glavni cilj ASMF procedure je omogućiti zaštitu povjerljivog intelektualnog vlasništva proizvođača djelatne tvari, a istovremeno omogućiti nositelju odobrenja da preuzme potpunu odgovornost za lijek i kontrolu kakvoće djelatne tvari. HALMED pri tome ima pristup cjelovitoj dokumentaciji o djelatnoj tvari koja je potrebna za ocjenu prikladnosti uporabe djelatne tvari u lijeku.

Proizvodni postupak je odgovarajuće opisan te su dostavljeni odgovarajući podaci o provjeri kakvoće ulaznih sirovina.

Zahtjevom kakvoće za djelatnu tvar propisana su ispitivanja u skladu s Ph. Eur. monografijom za trandolapril s granicama koje odgovaraju ili su strože u odnosu na Ph. Eur. Dodatno su propisana ispitivanja ostalih otapala sa strožim granicama od propisanih sukladno smjernici ICH Q3C.

Dostavljeni su odgovarajući opisi analitičkih metoda koje se koriste u provjeri kakvoće djelatne tvari. Validacije analitičkih metoda za ispitivanje djelatne tvari su ocijenjene odgovarajućim u skladu sa zahtjevima ICH Q2 (R1).

Dostavljeni su certifikati analize za više serija trandolaprila. Rezultati analize su u skladu sa zahtjevom kakvoće.

Ispitivanje stabilnosti provedeno je prema ICH smjernicama na više serije djelatne tvari. Prihvaćen je predloženi period re-testiranja djelatne tvari od 48 mjeseci, uz čuvanje u originalnom pakiranju pri kontroliranoj sobnoj temperaturi (CRT USP).

## II.3 Lijek

Trandolapril PhS 0,5 mg tvrde kapsule su svijetlocrvene - žute kapsule br.2; koje sadrže 0,5 mg djelatne tvari trandolapril po kapsuli.

Trandolapril PhS 2 mg tvrde kapsule su svijetlocrvene – svijetlocrvene kapsule br.2; koje sadrže 2 mg djelatne tvari trandolapril po kapsuli.

Trandolapril PhS 4 mg tvrde kapsule su narančaste – narančaste kapsule br.2; koje sadrže 4 mg djelatne tvari trandolapril po kapsuli.

Razvoj lijeka temeljen je na karakteristikama referentnog lijeka i odgovarajuće je opisan.

U proizvodnji lijeka koriste se pomoćne tvari poznatih fizikalno-kemijskih karakteristika, komercijalno dostupne i često korištene s obzirom na predmetni farmaceutski oblik i način proizvodnje, te u skladu sa zahtjevima Ph. Eur.

Priloženo je kratko obrazloženje odabira pojedinih pomoćnih tvari, njihova koncentracija i uloga. Pomoćne tvari odabrane su uzimajući u obzir sličnost s referentnim lijekom, formulacijska ispitivanja, prethodno iskustvo proizvođača te kompatibilnost s djelatnom tvari.

Cilj razvoja bio je razviti stabilnu formulaciju generičkog lijeka u obliku kapsula po uzoru na referentni lijek *Gopten capsules* proizvođača Abbott Laboratories Limited.

Priloženi su odgovarajući podaci o razvoju farmaceutskog oblika, diskriminirajućim svojstvima metode za oslobađanje djelatne tvari i podaci koji utemeljuju zahtjev za oslobađanje djelatne tvari.

Proizvodni postupak proizvodnje kapsula koje sadrže trandolapril je nestandardan s obzirom na udio djelatne tvari u formulaciji (manje od 2%). Priložen je opis postupka proizvodnje uz dijagram tijeka. Naznačene su procesne kontrole za sve faze proizvodnje lijeka uključujući i pakiranje lijeka te je postupak odgovarajuće validiran na pilot i proizvodnim serijama lijeka svake jačine lijeka.

Dostavljeni su profili oslobađanja djelatne tvari iz lijeka za Trandolapril PhS kapsule i referentni lijek *Gopten* kapsule u 3 različita medija (pH 1,0, pH 4,5 i pH 6,8) te je temeljem priloženih rezultata ispitivanja potvrđena sličnost između ispitivanog i referentnog lijeka.

Priloženi su odvojeni zahtjevi kakvoće za puštanje lijeka u promet i za lijek u roku valjanosti za svaku predloženu jačinu.

Zahtjevom kakvoće za puštanje lijeka u promet i za lijek u roku valjanosti propisana su ispitivanja prikladna za predmetni farmaceutski oblik u skladu s Ph. Eur. i ICH Q6A smjernicom.

Metode ispitivanja odgovarajuće su opisane i validirane.

Dostavljeni rezultati analize za serije svake jačine lijeka ispitane prema zahtjevu kakvoće su unutar propisanih granica zahtjeva kakvoće.

Dostavljeni su podaci o provedenom ispitivanju stabilnosti na po 3 serije lijeka svake jačine lijeka. Ispitivanje stabilnosti je završeno u skladu s priloženim protokolom te je temeljem priloženih rezultata odobren rok valjanosti lijeka od 36 mjeseci uz čuvanje na temperaturi ispod 30°C.

### III. NEKLINIČKI PODACI

Trandolapril PhS je generički lijek referentnog lijeka *Gopten kapsule* te nisu dostavljeni novi neklinički podaci o farmakologiji, farmakokinetici i toksikologiji, što je opravdano za ovaj tip zahtjeva.

#### **Procjena rizika koju lijek može imati na okoliš (*Environmental risk assessment, ERA*)**

S obzirom da se radi o generičkom lijeku, stavljanje ovog lijeka na tržište neće povećati opseg korištenja trandolaprila, već samo preuzeti udio tržišta drugim lijekovima koji sadrže ovu djelatnu tvar, a koji su već prisutni na tržištu Republike Hrvatske.

### IV. KLINIČKI PODACI

Podnositelj zahtjeva priložio je izvještaje o dva ispitivanja bioekvivalencije. Jedno ispitivanje provedeno sa jačinom 0,5 mg i jedno provedeno sa jačinom 2 mg, oba provedena u uvjetima natašte. U navedenim ispitivanjima bioekvivalencije uspoređena je bioraspoloživost predmetnog s referentnim lijekom.

Prema smjernici CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr\*\*, ispitivanja bioekvivalencije bi se trebala provoditi s najvišom dozom, međutim kako trandolapril pokazuje linearnu kinetiku i veliku topljivost, izbor nižih doza (0,5 mg i 2 mg) za provođenje BE ispitivanja je prihvatljiv. Ispitivanja bioekvivalencije u uvjetima natašte (*“fasting”*) su prihvatljiva, s obzirom na to da se radi o oralnoj formulaciji s trenutnim oslobađanjem te da u tekstu sažetka opisa svojstava referentnog lijeka nema preporuke vezano uz uzimanje lijeka uz hranu.

Za dozu od 4 mg zatraženo je izuzeće od provođenje ispitivanja BE

Zahtjev za izuzećem od ispitivanja bioekvivalencije (*biowaiverom*) za jačinu od 4 mg je osnovan uzimajući u obzir kvalitativni i kvantitativni sastav različitih jačina lijeka, postupak proizvodnje te linearnost kinetike trandolaprila. Ujedno, zbog sigurnosnih razloga, kako je lijek u sklopu ispitivanja primijenjen u zdravih ispitanika, osnovan je odabir niže jačine od 2 mg za ispitivanje. Dakle, rezultati ispitivanja s jačinom od 2 mg korišteni su za ekstrapolaciju podataka u svrhu odobravanja *biowaivera* za jačinu od 4 mg.

Sukladno dostavljenoj dokumentaciji, uvjeti za *biowaiver* zahtjev su ispunjeni i u skladu su sa smjernicom.

#### 1) Ispitivanje bioekvivalencije između ispitivanog lijeka Trandolapril PhS 0,5 mg te referentnog lijeka *Gopten 0,5 mg capsules*

U *open-label*, randomiziranom, komparativnom, križnom ispitivanju bioraspoloživosti jednokratne doze u uvjetima natašte sudjelovalo je 44 ispitanika. *Wash-out* period bio je 42 dana.

Uzorci krvi uzimani su prema protokolu doziranja lijeka. U uzorcima krvi određivana je koncentracija trandolaprila i njegovog aktivnog metabolita trandolaprilata. Statistička analiza za određivanje bioekvivalentnosti temeljila se na podacima od trandolaprila, dok je statistička analiza aktivnog metabolita trandolaprilata prikazana kao suportivna dokumentacija.

Nije bilo devijacija protokola koje bi mogle utjecati na rezultate ispitivanja. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri za trandolapril, netransformirani podaci (n=40); aritmetička sredina ± SD, t<sub>max</sub> median, raspon):

Tretman	AUC <sub>0-t</sub> [pg/ml/h]	AUC <sub>0-∞</sub> [pg/ml/h]	C <sub>max</sub> [pg/ml]	t <sub>max</sub> ** [h]
<b>Ispitivani lijek</b>	705,79 ± 417,69	742,62 ± 401,57	510,30 ± 290,05	0,917 ± 0,209
<b>Referentni lijek</b>	689,51 ± 426,56	735,16 ± 440,65	529,49 ± 306,37	0,667 ± 0,166
<b>*Omjer (90% CI)</b>	<b>102,37%</b> (97,12% –107,90%)	<b>102,32%</b> (95,74% –109,34%)	<b>96,89%</b> (89,29% –105,14%)	
<b>AUC<sub>0-t</sub></b>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
<b>AUC<sub>0-∞</sub></b>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
<b>C<sub>max</sub></b>	Najveća koncentracija analita u plazmi.			
<b>t<sub>max</sub></b>	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.			

\* In-transformirane vrijednosti

\*\* medijan s interkvartilnim rasponom

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri za trandolaprilat, netransformirani podaci (n=40); aritmetička sredina ± SD, t<sub>max</sub> median, raspon):

Tretman	AUC <sub>0-t</sub> [pg/ml/h]	C <sub>max</sub> [pg/ml]	t <sub>max</sub> ** [h]
<b>Ispitivani lijek</b>	41460,27 ± 14787,15	799,18 ± 297,04	8,00 ± 6,00

Javno izvješće o ocjeni dokumentacije o lijeku



<b>Referentni lijek</b>	39305,29 ± 6986,09	775,50 ± 177,67	9,05 ± 6,24
<b>*Omjer (90% CI)</b>	<b>99,87%</b> (97,97% –101,81%)	<b>98,71%</b> (95,77% –101,74%)	

\* In-transformirane vrijednosti

\*\* medijan s interkvartilnim rasponom

Omjer farmakokinetičkih parametara AUC<sub>0-t</sub> i C<sub>max</sub> ulazi u predefrirani interval pouzdanosti 80.00 – 125.00% (90% CI) te se prema smjernici CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\* može zaključiti da su ispitivani i referentni lijek bioekvivalentni u uvjetima natašte.

## 2) Ispitivanje bioekvivalencije između ispitivanog lijeka Trandolapril PhS 2 mg te referentnog lijeka Gopten 2 mg capsules

U *open-label*, randomiziranom, komparativnom, križnom ispitivanju bioraspoloživosti jednokratne doze u uvjetima natašte sudjelovalo je 42 ispitanika. *Wash-out* period bio je 28 dana.

Uzorci krvi uzimani su prema protokolu doziranja lijeka. U uzorcima krvi određivana je koncentracija trandolaprila i njegovog aktivnog metabolita trandolaprilata. Statistička analiza za određivanje bioekvivalentnosti temeljila se na podacima od trandolaprila, dok je statistička analiza aktivnog metabolita trandolaprilata prikazana kao suportivna dokumentacija.

Nije bilo devijacija protokola koje bi mogle utjecati na rezultate ispitivanja. Bioanalitička metoda odgovarajuće je validirana. Metode korištene za farmakokinetičke i statističke analize su odgovarajuće.

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri za trandolapril, netransformirani podaci (n=37); aritmetička sredina ± SD, t<sub>max</sub> median, raspon):

<b>Tretman</b>	<b>AUC<sub>0-t</sub></b> [pg/ml/h]	<b>AUC<sub>0-∞</sub></b> [pg/ml/h]	<b>C<sub>max</sub></b> [pg/ml]	<b>t<sub>max</sub>**</b> [h]
<b>Ispitivani lijek</b>	2467,48 ± 1332,57	2758,09 ± 1523,51	2062,32 ± 1292,69	0,833 (0,5–4,00)

<b>Referentni lijek</b>	2480,26 ± 1352,97	2758,27 ± 1545,51	2034,10 ± 1138,21	0,667 (0,33–1,5)
<b>*Omjer (90% CI)</b>	<b>100,39%</b> (92,91% –108,47%)	<b>100,90%</b> (92,02% –110,64%)	<b>97,92%</b> (83,67% –114,60%)	
<b>AUC<sub>0-t</sub></b>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi od doziranja do posljednje izmjerene koncentracije u vremenu t.			
<b>AUC<sub>0-∞</sub></b>	Površina ispod krivulje koncentracije u plazmi ekstrapolirane u beskonačno vrijeme.			
<b>C<sub>max</sub></b>	Najveća koncentracija analita u plazmi.			
<b>t<sub>max</sub></b>	Vrijeme postizanja najveće koncentracije analita u plazmi.			

\* In-transformirane vrijednosti

\*\* medijan s interkvartilnim rasponom

U sljedećoj tablici prikazani su farmakokinetički parametri za trandolaprilat, netransformirani podaci (n=37); aritmetička sredina ± SD, t<sub>max</sub> median, raspon):

<b>Tretman</b>	<b>AUC<sub>0-t</sub></b> [pg/ml/h]	<b>C<sub>max</sub></b> [pg/ml]	<b>t<sub>max</sub>**</b> [h]
<b>Ispitivani lijek</b>	112797,13 ± 25834,7523	2495,65 ± 923,1837	4,52 (1,00–12,00)
<b>Referentni lijek</b>	117805,31 ± 36369,7631	2554,10 ± 959,6138	4,82 (1,00–8,00)
<b>*Omjer (90% CI)</b>	<b>97,46%</b> (94,01% –101,02%)	<b>97,85%</b> (92,07% –104,00%)	

\* In-transformirane vrijednosti

\*\* medijan s interkvartilnim rasponom

Omjer farmakokinetičkih parametara AUC<sub>0-t</sub> i C<sub>max</sub> ulazi u predefimirani interval pouzdanosti 80.00 – 125.00% (90% CI) te se prema smjernici CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\* može zaključiti da su ispitivani i referentni lijek bioekvivalentni u uvjetima natašte.

Dostavljeni su usporedni profili oslobađanja djelatne tvari iz gotovog lijeka za ispitivani lijek i referentni lijek svih triju jačina.

U podacima o ispitivanjima usporednih profila oslobađanja djelatne tvari iz ispitivanog i referentnog lijeka navedeni su uvjeti u kojima je provedeno ispitivanje (medij, volumen medija, aparatura, brzina vrtnje itd.), koji su u skladu sa smjernicom.

Dostavljeni rezultati pokazuju sličnost profila ispitivanih i referentnih jačina/lijekova.

### **Farmakovigilancijski sustav**

Podnositelj zahtjeva je dostavio dokaz da raspolaže lokalnom odgovornom osobom za farmakovigilanciju i Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava (PSMF).

Dostavljeni Sažetak opisa farmakovigilancijskog sustava zadovoljava formu propisanu smjernicom *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul I.

### **Plan upravljanja rizikom (*Risk Management Plan, RMP*)**

Podnositelj zahtjeva dostavio je Plan upravljanja rizikom u skladu s važećom verzijom smjernice *Guideline on good pharmacovigilance practices* (GVP) Modul V, opisujući farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije kojima će identificirati, karakterizirati, spriječiti ili minimalizirati rizike vezane uz lijek Trandolapril PhS.

## **V. ISPITIVANJE RAZUMLJIVOSTI UPUTE O LIJEKU**

Razumljivost upute o lijeku ispitana je u skladu sa zahtjevom članka 99. Zakona o lijekovima NN 76/13., 90/14. i 100/18.). Ispitana je razumljivosti upute o lijeku na hrvatskom jeziku.

Rezultati ispitivanja razumljivosti upute o lijeku zadovoljavaju kriterije sukladno smjernici *Guideline on the readability of the label and package leaflet of medicinal products for human use*.

## **VI. UKUPAN ZAKLJUČAK, OMJER KORISTI I RIZIKA I PREPORUKE**

Lijekovi Trandolapril PhS 0,5 mg tvrde kapsule, Trandolapril PhS 2 mg tvrde kapsule i Trandolapril PhS 4 mg tvrde kapsule odgovarajuće su farmaceutske kakvoće i generički lijekovi referentnog lijeka *Gopten kapsule* čija je djelotvornost i sigurnost primjene dokazana.

Ispitivanjem bioekvivalencije između Trandolapril PhS u jačini od 0,5 mg i 2 mg te tableta referentnog lijeka iste jačine potvrđena je bioekvivalentnost lijeka Trandolapril PhS s referentnim lijekom.

Sažetak opisa svojstava lijeka, uputa o lijeku i označivanje lijeka napisani su u skladu s važećom Uputom o sadržaju i načinu prilaganja informacija o lijeku u nacionalnom postupku.

Na temelju dostavljene dokumentacije HALMED je izdao odobrenje za stavljanje u promet lijekova Trandolapril PhS 0,5 mg tvrde kapsule, Trandolapril PhS 2 mg tvrde kapsule i Trandolapril PhS 4 mg tvrde kapsule 10. lipnja 2021. godine.